

Piotr Sobański¹, Małgorzata Krajnik², Lucas Ritz¹, Felix Schläfli³, Jan Kobiałka¹, Zbigniew Zylicz¹¹Hildegard Hospiz, Bazylea, Szwajcaria²Katedra Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Polska³Onco-Spitem, Spitem Basel, Bazylea, Szwajcaria

Pacjent z opornym bólem, leczony dużymi dawkami opioidów. Czy możemy uniknąć zwiększania dawki opioidów?

Przedrukowana za zgodą z *Advances in Palliative Medicine* 2012; 11, 1: 57–61

Streszczenie

Długotrwałe leczenie opioidami powoduje takie problemy, jak tolerancja i hiperalgezia polekowa. Należy pamiętać, aby w każdym stadium choroby stosować takie metody postępowania, które pozwalają na ograniczanie dawki opioidów. Autorzy opisują przypadek pacjenta ze znacznie nasilonym złożonym bólem (neuropatycznym i nocyceptywnym), który mimo kompleksowego leczenia farmakologicznego, złożonego m.in. z dużych dawek morfiny, cierpiał z powodu uporczywych dolegliwości bólowych. Odpowiedź terapeutyczną uzyskano po zastosowaniu antagonisty recetorów opioidowych w połączeniu z sekwencyjną rotacją leków opioidowych oraz prostego, minimalnie inwazyjnego zabiegu.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2013; 7, 1: 31–36

Słowa kluczowe: złożony zespół bólowy w chorobach nowotworowych, hiperalgezia wywołana opioidami, rotacja opioidów, antagonisty receptorów opioidów

Wstęp

Większość przypadków bólu nowotworowego reaguje na proste metody leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego [1]. Dawniej, gdy u pacjenta nie można było uzyskać wystarczająco skutecznej analgezji po zastosowaniu opioidu, dawkę leku stopniowo zwiększano zgodnie z założeniem, że w przypadku całkowitych agonistów receptorów zależność dawka-odpowiedź jest liniowa [2].

Jednak przebieg analgezji u niektórych pacjentów sugeruje, że powyższy model jest nadmiernie uproszczony. Postępy w dziedzinie onkologii powodują, że pacjenci z nowotworami złośliwymi żyją dłużej, a objawy wywołane chorobą i leczeniem są coraz

bardziej złożone. Długotrwałe stosowanie opioidów prowadzi do występowania problemów, które nie zdążyły się ujawnić przy krócej trwającej terapii, takich jak tolerancja i hiperalgezia wywołana opioidami (HWO). Obecnie widuje się je częściej, niż oczekiwano [3]. Wiedza dotycząca różnych mechanizmów odpowiadających za zmniejszenie skuteczności leków przeciwbólowych i konieczności zastosowania specyficznych interwencji ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia odpowiedniej kontroli objawów. W każdym stadium choroby należy pamiętać o stosowaniu takich metod, które pozwolą na ograniczenie dawki opioidów. Autorzy opisują przypadek pacjenta z bólem o znacznym nasileniu, o złożonym — neuropatyczno-nocyceptywnym charakterze. Pomimo

Adres do korespondencji: Piotr Sobański

Hildegard Hospiz, St. Alban Ring 151. 4020 Basel, Switzerland

e-mail: psoban@wp.pl

Tłumaczenie: lek. Ewa Miszczak

*Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2012; 4, 4, 31–36

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

kompleksowego leczenia farmakologicznego obejmującego duże dawki morfiny, chory nadal cierpiał z powodu uporczywego bólu. Istotne zmniejszenie dolegliwości uzyskano dzięki zastosowaniu antagonisty receptorów opioidowych oraz sekwencyjnej rotacji opioidów. Leczenie uzupełniono blokadą punktów spustowych bólu.

Opis przypadku

Pięćdziesięciosiedmioletni mężczyzna z hormonalnie nieczynnym rakiem lewego nadnercza i licznymi przerzutami do kości i wątroby został przyjęty do Hildegard Hospiz z powodu silnego bólu opornego na leczenie, mimo złożonej terapii przeciwbólowej.

Przed rokiem, po resekcji guza pierwotnego pacjent otrzymywał chemioterapię paliatywną (karboplatyna i VP16) i radioterapię (46 Gy) na okolicę obejmującą łożę guza, przerzuty w kręgu lędźwiowym L₃ i mięśni biodrowo-lędźwiowym. Leczenie to poprawiło kontrolę bólu. Kilka miesięcy później, z powodu dalszego rozwoju przerzutów, pacjent otrzymał sunitynib, a następnie doksorubicynę z mitoksantronem. Po roku od rozpoznania chory zaczął się skarżyć na narastający ból w prawej kończynie górnej i prawej okolicy szyjnej. Tomografia komputerowa wykazała przerzuty osteoblastyczne w kości ramiennej i w kręgosłupie na poziomie C7, Th6, Th12 oraz podejrzaną zmianę w T9–T11, z uciskiem na rdzeń kręgowy. Zastosowano radioterapię na okolicę kręgosłupa szyjnego (20 Gy), ale bez wyraźnego efektu przeciwbólowego. Z powodu silnego bólu i złego stanu ogólnego uznano, że chory nie kwalifikuje się do dalszych zabiegów diagnostycznych lub terapeutycznych i skierowano go do hospicjum. W chwili przyjęcia pacjent skarżył się na ból w prawej kończynie górnej i prawej okolicy szyjnej, z towarzyszącym niedowładem prawej kończyny górnej. Umieszczenie i charakter bólu (piekący, z allodynią wywołowaną przez bodźce mechaniczne) wskazywał na zajęcie splotu barkowego. Inny rodzaj dolegliwości bólowych, o charakterze mieszanym neuropatyczno-nocyceptywnym, był zlokalizowany w lewej okolicy lędźwiowej. Był on opisywany przez chorego jako tępy ból, który zaostbrał się w pozycji leżącej i ustępował po przyjęciu pozycji siedzącej ze skrzyżowaniem nóg. Z uwagi na opisane cechy, ból był przypuszczalnie spowodowany naciskiem w obrębie mięśnia biodrowo-lędźwiowego.

Leczenie farmakologiczne bólu (który był wówczas zlokalizowany w obszarze lędźwiowym) rozpoczęto 9 miesięcy wcześniej, stosując fentanyl w postaci przezskórnej (*transdermal*, TD). W miarę upływu czasu, utrzymanie odpowiedniej kontroli bólu wymagało stopniowego zwiększania dawki fentanylu. Na cztery miesiące przed przyjęciem do hospicjum, u pacjenta wystąpił ostry przełom bólowy [10/10 w NRS

(*numerical rating scale*)], pomimo nieprzerwanego stosowania dotychczasowych leków. Chory został przyjęty do szpitala, gdzie fentanyl (wówczas w dawce 300 µg/godz. TD) zamieniono na morfinę, podawaną w ciągłej infuzji przez port dożylny (CIVI). W momencie wypisania ze szpitala dawka morfiny podawana w infuzji wynosiła 600 mg/24 godz., z kilkoma dawkami ratującymi morfiny 100 mg (całkowita dawka dobową, obliczona jako dawka doustna, wynosiła maksymalnie 2400 mg/dobę). W kolejnych tygodniach pojawił się nowy ból w prawej okolicy ramiennej i szyjnej. Podejmowano próby wprowadzania wielu analgetyków i koanalgetyków, ale bez powodzenia. Nieskuteczna okazała się również 10-dniowa próba doustnego leczenia kortykosteroidami. Mimo zwiększania dawki morfiny, chory nadal cierpiał z powodu silnego bólu, co było bezpośrednim wskazaniem do przyjęcia do hospicjum. Pełne zestawienie leczenia stosowanego tuż przed przyjęciem do hospicjum zostało przedstawione w tabeli 1.

Utrzymywanie się silnych dolegliwości bólowych pomimo znacznej eskalacji leczenia morfiną oraz wielomiesięczne stosowanie w przeszłości dużych dawek fentanylu, sugerowało rozpoznanie HWO i/lub tolerancji na opioidy. Podjęto decyzję o zastąpieniu morfiny metadonem i rozpoczęciu krótkotrwałego podawania ultra niskich dawek naloksonu w infuzji. Znaczną poprawę kontroli bólu uzyskano w ciągu dwóch godzin po rozpoczęciu infuzji z naloksonu (0,002 µg/kg/min = 0,18 mg/24 godz.). Po osiągnięciu stabilnego zmniejszenia bólu, rozpoczęto podawanie doustne metadonu, zamierzając zastąpić nim morfinę. Choremu pozwolono na dalsze stosowanie dawek ratujących morfiny, ale w trakcie infuzji z naloksonu praktycznie z nich nie korzystał.

Tabela 1. Leczenie przy przyjęciu do hospicjum

Morfina HCl i.v. w CAD	Dawka dobową 672 mg ciągła infuzja + bolusy 1000 mg
MST Continuous	1200 mg
Pregabalina	450 mg
Celekoksyb	200 mg
Metamizol*	4,0 g
Paracetamol*	6,0 g
Mirtazapina	30 mg
Lorazepam	1 mg
Pantoprazol	40 mg
Sodu pikosiarazan	5 mg

*Zastosowane dawki dobowe są większe niż podano w aktualnych zaleceniach.

W tym momencie dawka morfiny, którą należało zastąpić metadonem, odpowiadała 3200 mg morfiny doustnej (= suma dawek morfiny podawanych w postaci doustnej MST cont. plus bolusy dożylnie). Z uwagi na podejrzenie HWO rozpoczęto podawanie metadonu w dawce 10 mg w razie potrzeby, co 3 godziny. Pacjenta poproszono, aby dawki ratujące morfiny [podawanej dożylnie przy użyciu pompy CADD (*computerized ambulatory drug delivery*)] stosował możliwie najrzadziej. W drugiej dobie nasilenie bólu zmniejszyło się i nalokson został odstawiony. W tym samym czasie dawkę metadonu zwiększono do 20 mg, co 3 godziny, w razie potrzeby, równocześnie zmniejszając dawkę regularnie stosowanej morfiny, aż do całkowitego odstawienia w 13. dobie (tab. 2). Dawkę metadonu stopniowo zwiększano do wartości maksymalnej 480 mg na dobę (w czterech dawkach podzielonych), która zapewniała odpowiednią kontrolę bólu. Wraz ze zwiększaniem dawki metadonu obserwowano stopniowe wydłużenie odcinka QT w zapisie EKG (z 410 do 470 ms). Podczas przyjmowania metadonu pacjent zaczął uskarżać się na biegunkę występującą po 15–30 minutach od podania każdej dawki. Zmodyfikowano sposób podawania metadonu. Chory otrzymywał 50% dawki jednorazowej z dwukrotnie większą częstotliwością, co spowodowało ustąpienie biegunki. W celu zmniejszenia dawki i uniknięcia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, dołączono buprenorfinę TD w dawce 17,5 μ g/godz., którą zwiększano stopniowo do 70 μ g/godz.. Ponieważ taki sposób leczenia wydawał się skuteczny, dawkę metadonu ustalono na poziomie 360 mg i powrócono do częstości dawkowania co 8 godz.; zaburzenia żołądkowo-jelitowe nie powtórzyły się. Mimo to, dolegliwości bólowe odczuwane przez pacjenta nie ustąpiły całkowicie. Zidentyfikowano kilka bolesnych punktów i w trzech z nich (o największym nasileniu dolegliwości) wykonano iniekcję z bupiwakainy i acetonidu triamcynolonu (odpowiednio 15 mg i 40 mg w każdym z punktów). Spowodowało to dalszą poprawę kontroli bólu, wyraźnie nie tylko w punktach, w których wykonano wstrzyknięcia, ale również w innych, których nie znieczulono. Pacjent został wypisany do domu z bardzo dobrą kontrolą bólu. Leki przyjmowane przez chorego w momencie wypisu zostały podane w tabeli 3.

Pacjent nie odczuwał objawów przez 4 tygodnie. Po tym czasie nastąpiła coraz szybsza utrata energii i postępujące osłabienie ogólne. Pomimo braku wyraźnych objawów ostrej niewydolności nadnerczy, brano pod uwagę możliwy niedobór glikokortykosteroidów po 4 tygodniach od podania triamcynolonu i zlecono prednizon w dawce 20 mg doustnie (p.o.). Po kilku dniach pacjent zaczął uskarżać się na ból

Tabela 2. Dawki opioidów i natężenie bólu w okresie zmiany leczenia

Doba	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.
MF ¹ (jako dawka doustna)	4500 mg	3500 mg	1344	1344	1344	1344	1000	1000	1000	600 + 200	600 + 300	400 + 0	300 + 300	200 + 300	0 + 200	0 + 100
Metadon	0	50	90	120	150	220	290	390	200	430	500	490	360	360	360	360
Nalokson		0,18	0,18													
Buprenorfina TTS												17,5	35	35	35	70
Średnie natężenie bólu (NRS ²)	10	102	2	4	4					5	6	4	3	2	2	1

¹MF – morfina²NRS (*numerical rating scale*) – numeryczna skala oceny nasilenia bólu.

Tabela 3. Leki przyjmowane w momencie wypisania do domu

Metadon	120 mg, co 8 godz.
Transec TTS	70 µg/godz., co 96 godz.
Paracetamol	1,0 g, 4 x dz.
Pregabalina	300 mg, 3 x dz.
Diclofenac SR	100 mg, 1 x dz.
Pantoprazol	40 mg, 1 x dz.
Mitrazepin	30 mg, 1 x dz.
Lorazepam	1 mg, w razie potrzeby
KCl retard draż.	8 mmol, 1 x dz
Roztwór magnezu	5 mmol, 1 x dz
Leki interwencyjne (ratujące):	
Metadon p.o. 80 mg,	w razie potrzeby
Chlorowodorek morfiny 50 mg i.v. przez port dożylny,	w razie potrzeby

w tych samych miejscach, co poprzednio. Dawkę metadonu zwiększono o 50%, co pozwoliło na uzyskanie zadowalającej kontroli dolegliwości bólowych. Po kilku dniach stan ogólny chorego pogorszył się. W ostatniej fazie choroby, gdy podawanie doustne nie było już możliwe, stosowano metadon dożylnie. Zgodnie ze swoim życzeniem, pacjent pozostał w domu aż do końca.

Omówienie

Wiele czynników może wpływać na zwiększanie dawki opioidów, między innymi postęp choroby nowotworowej, pojawienie się nowych elementów składowych bólu, zaburzenia farmakokinetyki (na przykład dotyczące wchłaniania opioidów lub interakcji z innymi lekami), przyczyny psychologiczne (lęk, depresja), tolerancja na opioidy lub HWO. W przypadku pacjenta opisanego w niniejszym artykule nie można wykluczyć żadnego z tych czynników. Sytuacja taka nie jest wcale rzadka, szczególnie w warunkach hospicyjnych, w których dokładne informacje dotyczące postępu nowotworu bywają często trudne do uzyskania z oczywistych względów. Po przeanalizowaniu wywiadu i obrazu klinicznego autorzy uznali, że najważniejszym czynnikiem powodującym konieczność zwiększania dawki opioidów był zespół HWO. Należałoby już na wstępie rozważyć możliwości leczenia zabiegowego, ponieważ dzięki nim można uzyskać skuteczną poprawę kontroli bólu. Jednak wykonanie jakiegokolwiek interwencji wymagałoby dodatkowych badań [na przykład obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI)] i czasu. Ze względu na duże natężenie bólu i przewidy-

Tabela 4. Proponowane mechanizmy HWO [4, 5, 11, 12]

Zmiany konformacji receptora opioidowego (zastąpienie sprzężenia z G/I/O sprzężeniem z GS).

Pobudzenie kinazy białkowej II zależnej od jonów wapnia/kalmoduliny (CaMKII alfa).

Pobudzenie receptorów ORL-1.

Poziom neuroanatomiczny

Uwrażliwienie zakończeń nerwów obwodowych.

Mechanizm zależny od NMDA (odruchowe zwiększenie stymulacji zstępującej receptorów NMDA, które ułatwiają przewodzenie bodźców nocyceptywnych).

Przewodnictwo zależne od dynorfiny w rdzeniu kręgowym.

Zwiększenie wytwarzania lub uwalniania bądź zmniejszenie wychwytu zwrotnego neuroprzekazników o działaniu nocyceptywnym.

Uwrażliwienie neuronów drugiego rzędu na działanie neuroprzekazników nocyceptywnych.

Aktywacja receptorów Toll-podobnych 4 (toll-like receptors, TLR4) ulegających ekspresji w komórkach gleju.

wany krótki czas przeżycia chorego, skuteczne opanowanie bólu było sprawą pilną i nie mogło być odwlekane.

Brak jest odpowiednich badań oceniających częstość występowania HWO jako przyczyny narastania bólu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Rozpoznanie takie — w przypadku pacjentów hospicyjnych — jest trudniejsze, szczególnie, kiedy HWO przejawia się jako zaostrzenie wcześniej występujących dolegliwości bólowych. O wiele bardziej typowe dla HWO i łatwiejsze do rozpoznania jest pojawienie się rozlanej allodynii (uwrażliwienia ośrodkowego) o odrębnej niż uszkodzone tkanki lokalizacji. [4, 5]. Z drugiej strony, wiele doniesień sugeruje, że w HWO dochodzi do obniżenia progu bólu (hiperalgezji), ale bez allodynii [6]. W najprostszym ujęciu hiperalgezję wywołaną opioidami należy podejrzewać, kiedy niedostatecznie kontrolowany ból zaostrza się po zwiększeniu dawki opioidów [5]. W rzeczywistości w przypadku HWO zwiększenie dawki morfiny powoduje jedynie krótkotrwałą poprawę dolegliwości bólowych, co wywołuje wrażenie skuteczności takiego postępowania. Konieczność zwiększania kolejnych dawek zazwyczaj jest błędnie interpretowana jako rozwój tolerancji na opioidy lub postęp choroby, natomiast HWO nie jest brane pod uwagę. Dokładny mechanizm HWO na poziomie molekularnym pozostaje w sferze dociekań i był już wcześniej omawiany w niniejszym czasopiśmie (tab. 4) [7].

Dane dotyczące HWO u pacjentów z bólem nowotworowym są nieliczne, ale problem ten ma prawdopodobnie większe znaczenie niż sądzono dotychczas [3]. Wprowadzenie na szerszą skalę ilościowych badań uczucia do codziennej praktyki lekarskiej mogłoby być pomocne w ustaleniu rozpowszechnienia HWO u pacjentów onkologicznych. Obecnie przyjmuje się hipotezę, że ryzyko rozwoju HWO zależy od dawki i czasu trwania leczenia opioidami oraz od rodzaju stosowanego leku. Jednak częstość obserwowanych i opisywanych przypadków HWO jest zależna od rodzaju testu diagnostycznego [4].

Za rozpoznaniem HWO u pacjenta opisywanego w niniejszym artykule przemawiają dwa argumenty: 1) szybka odpowiedź na ultra niskie dawki naloksonu; oraz 2) większa skuteczność opioidu o większej aktywności osłabiającej hiperalgę (metadonu) w porównaniu z morfiną [5].

Z dwóch najczęściej wymienianych leków zalecanych w leczeniu HWO, którymi są buprenorfina i metadon, zdecydowaliśmy się na zastosowanie metadonu, ponieważ dawka morfiny, którą trzeba było zastąpić, była tak duża, że trudno byłoby uzyskać dawkę równoważną przy użyciu buprenorfiny w plastrach. Nie należy jednak zapominać, że rola metadonu w leczeniu HWO pozostaje kwestią sporną [5].

U opisywanego pacjenta bolusy z morfiny były skuteczne przez cały czas i co ciekawe, ich skuteczność zwiększyła się po przestawieniu leczenia na metadon. W żadnym momencie nie zaobserwowano zaostrzenia bólu po podaniu morfiny.

Wielkość dawki metadonu, która była niezbędna do uzyskania kontroli bólu, była porównywalna do wielkości dawki morfiny, jest jednak argumentem przeciwko czystej HWO u opisywanego pacjenta. Nie obserwowano poprawy skuteczności metadonu po odstawieniu morfiny. Sugeruje to, że czynnikiem odpowiedzialnym za zmniejszenie skuteczności leków opioidowych nie była kumulacja morfino-3-glukuronidów (M-3-G). Uważa się, że pobudzenie receptora NMDA (kwas N-metylo-D-asparaginowy) i nagromadzenie M-3-G mają istotne znaczenie u pacjentów leczonych większymi dawkami morfiny [5, 8], ale nie można tego potwierdzić w przypadku naszego pacjenta. Być może dodatkowy mechanizm działania metadonu, na przykład jako antagonisty receptora NMDA, może tłumaczyć zwiększoną skuteczność morfiny podawanej jako lek interwencyjny w bólu przebijającym. Tuż po zmianie leczenia obserwowano wyraźną poprawę pod wpływem bardzo małych dawek naloksonu podawanego w infuzji. Sugeruje to, że HWO u opisywanego pacjenta można tłumaczyć nietypowym sprzężeniem receptora opioidowego z białkiem G. Podczas ekspozycji receptorów

opiodowych na opioidy, łączą się one z białkiem G o działaniu pobudzającym (G_s), a nie (jak zazwyczaj) hamującym ($G_{i/o}$). Zastąpienie $G_{i/o}$ przez G_s powoduje przesłanie odwrotnego sygnału wewnątrzkomórkowego. W HWO opioidy powodują paradoksalne zwiększenie stężenia cAMP (cykliczny adenylozynonofosforan) zamiast oczekiwanego spadku. Zgodnie z tą teorią, w piśmiennictwie przedstawiono udane próby leczenia HWO za pomocą ultra niskich dawek naloksonu [9–11]. Metoda ta była skuteczna również w opisanym tutaj przypadku.

Buprenorfina może mieć większą zdolność przeciwdziałania hiperalgii — w porównaniu do innych opioidów — jako częściowy agonista receptorów μ i ORL-1 (*opioid receptor-like*) oraz częściowy antagonist receptorów κ i δ (z drugiej strony pobudzenie receptorów κ , na przykład przez dynorfinę, może wyzwać HWO) [12]. To złożone oddziaływanie na różne typy receptorów opioidowych powoduje zróżnicowane działanie na białka G (G_s i $G_{i/o}$). Jedną z ważniejszych hipotez tłumaczących mechanizm HWO, jest sprzężenie receptora opioidowego z innym niż zazwyczaj typem białka G.

Czy można było postąpić lepiej? Biorąc pod uwagę: 1) nefarmakologiczne metody uśmierzania bólu, bardzo trudne do zastosowania w przypadku omawianego pacjenta; 2) leki będące silniejszymi antagonistami receptora NMDA, takie jak ketamina; 3) dłuższy okres podawania infuzji z naloksonu w bardzo ultra niskiej dawce; 4) wcześniejsze wprowadzenie steroidów, autorzy są zdania, że korzystny wpływ steroidów o przedłużonym działaniu, także w punktach nieostrzykniętych był częściowo zależny od ich działania systemowego, ze względu na dość dużą dawkę całkowitą podanych kortykosteroidów.

Pomimo powyższych wątpliwości przez większość czasu poziom analgezji mieścił się w rozsądnych granicach i nie mieliśmy wrażenia, że pacjent cierpiał z powodu bólu.

Wniosek

Przypadek omawianego pacjenta jest przykładem znacznie nasilonego bólu o złożonym mechanizmie i pochodzeniu (nocyceptywno-neuropatycznym). Zwykle leczenie z zastosowaniem opioidów i leków wspomagających nie było skuteczne. Sytuację dodatkowo skomplikował rozwój HWO. Ultra niskie dawki naloksonu, zastąpienie morfiny metadonem i buprenorfiną, jak również swoiste leczenie bólu spowodowanego uciskiem nerwów obwodowych okazały się skuteczne, pozwalając na wypisanie chorego z hospicjum i stwarzając mu możliwość umierania w domu. Kluczowe znaczenie dla rozpoznania i lecze-

nia tego pacjenta miało precyzyjne zebranie wywiadu dotyczącego objawów bólowych i zwrócenie uwagi na szczegóły.

Piśmiennictwo

1. Portenoy R.K. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011; 377: 2236–2247.
2. Cady J. Understanding opioid tolerance in cancer pain. *Oncol. Nurs. Forum* 2001; 28: 1561–1568 (quiz 1569–1570).
3. Zyllicz Z., Twycross R. Opioid-induced hyperalgesia may be more frequent than previously thought. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1564 (author reply: 1565).
4. Tompkins D.A., Campbell C.M. Opioid-induced hyperalgesia: clinically relevant or extraneous research phenomenon? *Curr. Pain Headache Rep.* 2011; 15: 129–136.
5. Lee M., Silverman S.M., Hansen H., Patel V.B., Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14: 145–161.
6. Chu L.F., Clark D.J., Angst M.S. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J. Pain* 2006; 7: 43–48.
7. Kenter E.G.H., Zyllicz Z. Differentiating neuropathic pain, opioid-induced hyperalgesia and opioid tolerance; considerations following a remarkable case. *Adv. Pall. Med.* 2010; 9: 93–98.
8. Chu L.F., Angst M.S., Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin. J. Pain.* 2008; 24: 479–496.
9. Darnell C.M., Thompson J., Stromberg D., Roy L., Sheeran P. Effect of low-dose naloxone infusion on fentanyl requirements in critically ill children. *Pediatrics* 2008; 121: e1363–e1371.
10. Wang H.Y., Friedman E., Olmstead M.C., Burns L.H. Ultra-low-dose naloxone suppresses opioid tolerance, dependence and associated changes in mu opioid receptor-G protein coupling and Gbetagamma signaling. *Neuroscience* 2005; 135: 247–261.
11. Wang H.Y., Burns L.H. Naloxone's pentapeptide binding site on filamin A blocks Mu opioid receptor-Gs coupling and CREB activation of acute morphine. *PLoS One* 2009; 4: e4282.
12. Induru R.R., Davis M.P. Buprenorphine for neuropathic pain-targeting hyperalgesia. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2009; 26: 470–473.